

ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИИ АМИНАЗИНА НА НЕПОЛЯРНЫХ СОРБЕНТАХ

ЖЕБЕНТЯЕВ А.И.*, ТАЛУТЬ И.Е., ШИНКЕВИЧ Л.П., ВЕСЕЛКОВА Е.С., АЛЕКСЕЕВ Н.А.

Витебский государственный медицинский университет

Кафедра токсикологической и аналитической химии

Резюме. Рассчитаны значения предельной адсорбции, констант сорбционного равновесия, коэффициентов распределения и свободной энергии сорбции аминазина на химически модифицированных кремнеземах (диасорб C_8 и диасорб C_{16}) и сополимере стирола и дивинилбензола (полисорб-1). На основании метода инкремента оценен вклад 2-хлорфенотиазинового цикла в адсорбцию аминазина на диасорбе C_{16} .

Ключевые слова: сорбция, аминазин, метод инкремента.

Abstract. The sorption limit, constants of sorption equilibrium, distribution coefficients and sorption free energy of chlorpromazine on chemically bonded silica (diasorb C_8 , diasorb C_{16}) and styrolene-divinylbenzene copolymer (polysorb-1) are calculated. The contribution of 2-chlorphenothiazine group to the sorption of chlorpromazine by increment method is estimated.

Изучение сорбции органических ионов на неполярных сорбентах имеет большое значение для разработки методов выделения и разделения физиологически активных веществ (ФАВ) из биологических объектов при химико-токсикологических и фармакокинетических исследованиях [10]. Аминазин (10-(3'-диметиламинопропил)-2-хлорфенотиазина гидрохлорид) относится к группе нейролептиков, и отравления данным препаратом встречаются достаточно часто [3]. Известные экстракционные варианты пробоподготовки при анализе аминазина в биологических объектах [2, 7, 9] характеризуются рядом недостатков: невысокие степени извлечения, длительность, недостаточная очистка от сопутствующих компонентов, поэтому актуальным является изучение сорбционного концентрирования аминазина на сорбентах различной полярности, в частности на химически модифицированных кремнеземах, сополимерах стирола и дивинилбензола.

Целью настоящей работы является изучение сорбционных характеристик аминазина на химически модифицированных кремнеземах (ХМК) и стирол-дивинилбензольном сорбенте (полисорб-1).

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра токсикологической и аналитической химии - Жебентяев А.И.

Экспериментальная часть

В работе использовали образец аминазина, соответствующий требованиям нормативной документации. Сорбцию изучали методом отдельных навесок (навеска сорбента 0,1000 г, объем водных растворов аминазина концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ - $3 \cdot 10^{-3}$ моль/л составил 10,0 мл) в сосудах емкостью 15 см³ при температуре 292 ± 2 К. Ионную силу создавали при помощи NaCl, значения pH - фосфатным буферным раствором. В качестве сорбентов использовали ХМК - диасорб-130- C_8 и диасорб-130- C_{16} («Биохиммак», Россия), фракция 0,06-0,16 мм; Полисорб 1 - сополимер стирола и дивинилбензола (ССДБ). Некоторые характеристики используемых сорбентов приведены в табл.1. Перед контактом фаз навеску сорбентов смачивали 0,2 мл этанола. Экспериментально определенное время установления равновесия для ХМК составило 3-5 мин, для полисорба-1 - 24-27 часов. Равновесные концентрации аминазина определяли спектрофотометрическим методом (длина волны 254 нм; растворитель 0,05 моль/л H_2SO_4 ; $lg \epsilon = 4,4$).

Обработку экспериментальных данных проводили при помощи уравнения Ленгмюра [4], изменение свободной энергии сорбции (ΔG^0) рассчитывали по формуле:

Таблица 1

Характеристики используемых сорбентов [5, 8]

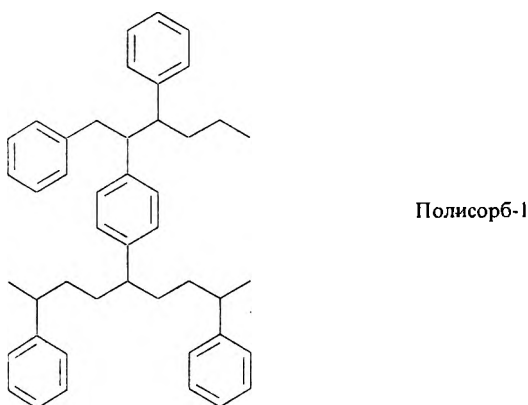
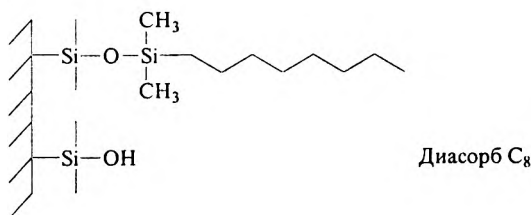
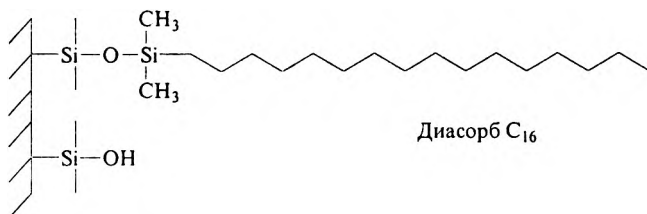
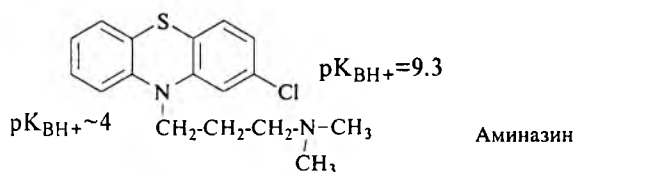
Сорбент	$S_{уд}$, м ² /г	V, см ³ /г	ω_C , %	d, нм	Фракция, мм
Диасорб C ₈	225 ± 6*	-	9-10	13	0,10-0,16
Диасорб C ₁₆	300	1,0-1,3	14-15	13	0,10-0,16
Полисорб-1	350	-	-	-	0,5-1,0

Примечание: $S_{уд}$ – удельная поверхность;

V – объем пор;

ω_C – массовая доля углерода, * – рассчитано по [6];

d – диаметр пор.



$$\Delta G^0 = -RT \ln K$$

где K – константа сорбционного равновесия, вычисляемая с учетом молярных объемов сорбата, воды и удельного суммарного объема сорбированных веществ [4, 8].

Результаты и их обсуждение

Производные фенотиазина являются соединениями с выраженными основными свойствами (константа ионизации аминазина (атом азота в алкильной цепи) $pK_{BH+} = 9,3$). Кроме этого, аминазин обладает высокой липофильностью ($\log P = 3,4$, система октанол/фосфатный буферный раствор, pH 7,4 [9]), поэтому нами изучались сорбционные характеристики данного вещества на неполярных сорбентах. Основным механизмом сорбции органических веществ на ХМК с привитыми алкильными группами является гидрофобный механизм, включающий дисперсионные взаимодействия. Данные взаимодействия обладают свойством аддитивности [4], что позволяет рассчитать изменение свободной энергии Гиббса для функциональных групп молекулы.

Изучение влияния pH на сорбцию аминазина при малых степенях заполнения поверхности ($\tau < 0,02$) показало, что степень сорбции данного вещества составляет 95-99% при pH от 2 до 7,5. Установлено, что изотермы сорбции аминазина из водных растворов фонового электролита (NaCl) изучаемыми сорбентами описываются уравнением Ленгмюра с коэффициентами корреляции более 0,99 (рис. 1). Рассчитанные сорбционные параметры аминазина на ХМК и полисорбе-1 приведены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что коэффициенты распределения аминазина на ХМК и ССДБ значительно различаются, что объясняется различием структуры данных сорбентов. Очевидно, фенотиазиновый цикл не способен внедряться в трехмерную сетчатую структуру полисорба-1 и взаимодействие протекает толь-

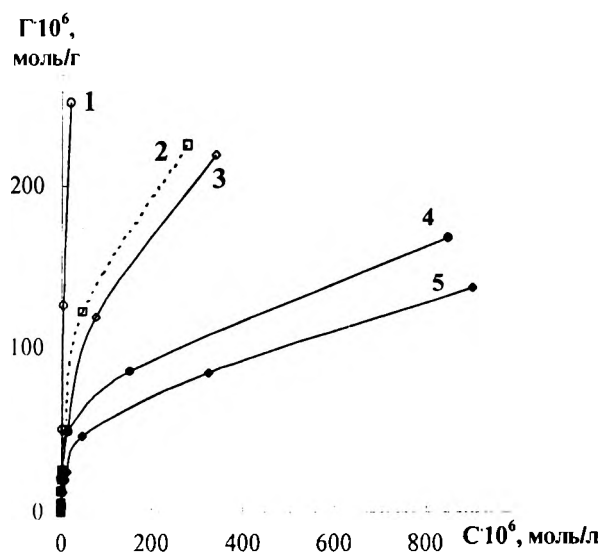


Рис. 1. Изотермы сорбции аминазина на диасорбе С-8 (1-3) и полисорбе (4,5) в линейных координатах Ленгмюра.

Равновесные значения рН: 1 - рН 7,6; 2, 4 - рН 2,6; 3, 5 - рН 5,0.

ко с алкильным радикалом молекулы аминазина за счет дисперсионных взаимодействий, что подтверждается незначительным влиянием рН на значения K_d . На ХМК, напротив, наблюдается характерная зависимость предельной адсорбции, константы сорбционного равновесия и коэффициента распределения от рН, что свидетельствует об участии фенотиазинового цикла в сорбционном процессе, причем депротонирование атома азота в структуре фенотиазина приводит к увеличению коэффици-

ентов распределения в 5-10 раз. Увеличение константы сорбционного равновесия и коэффициента распределения при изменении рН от 2,6 до 5-5,5 связано, очевидно, с депротонизацией атома азота фенотиазинового цикла (pK_{BH}^+ около 4) и увеличением гидрофобности молекулы. Дальнейшее увеличение рН водной фазы приводит к увеличению диссоциации остаточных силанольных групп ХМК. Данное явление приводит к еще более значительному увеличению сорбции аминазина. С ростом рН водной фазы до 7-8 увеличивается диссоциация катиона аминазина, молекула становится более гидрофобной и сильнее выталкивается из водной фазы в фазу ХМК. Данное предположение можно проиллюстрировать значительными отличиями (в 2,8 раза при рН 7,7) коэффициентов распределения аминазина на диасорбе C_{16} и диасорбе C_8 . Таким образом, при сорбционном концентрировании аминазина из водной фазы (плазма крови, моча) предпочтительнее использовать из неполярных сорбентов диасорб C_{16} .

Следует отметить, что при сорбции аминазина увеличивается смачиваемость ХМК водой. Это, очевидно, может свидетельствовать об ориентации молекул аминазина на диасорбе C_8 и C_{16} заряженным атомом азота к водной фазе и, соответственно, об отсутствии сорбционных взаимодействий метильных групп аминазина при атоме азота с сорбентом.

Из приведенных экспериментальных

Таблица 2

Значения предельной адсорбции (Γ_∞), константы сорбционного равновесия (K) и изменения свободной энергии сорбции ($-\Delta G^0$) аминазина на ХМК и полисорбе-1 ($P=0,95$, $n=7$)

Сорбент	рН	$\Gamma_\infty \cdot 10^4$, моль/г	K_d , л/г	$K \cdot 10^{-6}$	$-\Delta G^0$, кДж/моль
Диасорб C_8	2,6	$2,37 \pm 0,32$	$0,067 \pm 0,005$	0,43	25,7
	5,0	$2,46 \pm 0,30$	$0,100 \pm 0,011$	0,57	26,6
	7,6	$4,09 \pm 0,32$	$0,350 \pm 0,028$	2,25	29,9
Диасорб C_{16}	2,6	$2,31 \pm 0,22$	$0,081 \pm 0,007$	0,37	25,4
	5,5	$2,48 \pm 0,17$	$0,186 \pm 0,011$	0,99	27,8
	7,6	$3,91 \pm 0,54$	$0,974 \pm 0,099$	5,50	32,0
Полисорб-1	2,6	$1,41 \pm 0,15$	$0,016 \pm 0,002$		
	5,1	$1,77 \pm 0,19$	$0,030 \pm 0,002$		
	7,6	$1,80 \pm 0,23$	$0,013 \pm 0,001$		

данных и данных работы [8] можно оценить вклад 2-хлорфенотиазинового цикла в общие гидрофобные взаимодействия молекулы аминазина с сорбентом диасорб C_{16} . Инкремент ΔG^0 трех метиленовых групп составляет 3,9 кДж/моль [8], следовательно, 21,5 кДж/моль при рН 2,7 составляет вклад протонированного 2-хлорфенотиазинового цикла и 23,9 кДж/моль (рН 5,5) - вклад депротонированного 2-хлорфенотиазинового цикла. Предположительно, вклад кулоновских взаимодействий катиона аминазина с остаточными силанольными группами составляет на диасорбе C_{16} не более 4,2 кДж/моль.

Из приведенных расчетов можно сделать ряд предположений о сорбционных взаимодействиях производных фенотиазина на ХМК с привитыми алкильными группами и ССДБ. Поскольку основной вклад в изменение свободной энергии сорбции аминазина на диасорбе C_{16} вносит фенотиазиновый цикл, то увеличение гидрофобности заместителей (например, введение группы $-CF_3$, $-S-CH_3$) будет приводить к увеличению значений коэффициентов распределения и константы сорбционного равновесия. Это подтверждается данными работы [4], в которой приведены хроматографические характеристики различных производных 10-алкилфенотиазина в условиях обращенно-фазовой жидкостной хроматографии на сорбенте с привитыми октадецильными группами. На полисорбе-1, напротив, влияние будет оказывать строение алкильного радикала и сорбироваться лучше будут соединения с более длинным или более объемным алкильным радикалом.

Нами проанализирована также возможность связывания аминазина с соседними алкильными цепями. Анализ проводили при помощи уравнения Хилла [1], связывающего логарифм функции Грэма с логарифмом равновесной концентрации аминазина (рис. 2). Из рис. 2 видно, что угловой коэффициент приведенных зависимостей одинаков (численное значение 0,93-1,07) для всех изучаемых систем, что свидетельствует об отсутствии латеральных взаимодействий сорбированных молекул аминазина между собой и об отсутствии эффекта кооперативности связывания.

Таким образом, рассчитаны сорбционные параметры аминазина на ХМК с приви-

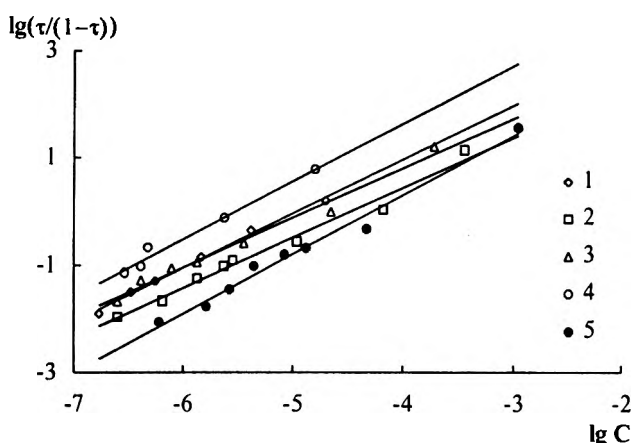


Рис. 2. Зависимость логарифма равновесной концентрации аминазина от логарифма функции Грэма (t - степень заполнения поверхности). 1 - диасорб C_8 (рН 7,6), 2-4 - диасорб C_{16} (рН 2,6; 5,5; 7,6 соответственно) 5 - полисорб-1 (рН 5,5).

тыми алкильными группами и на полисорбе-1, обсуждены закономерности сорбционного поведения и рассчитаны вклады различных участков молекулы аминазина в изменение свободной энергии сорбции.

Литература

1. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика: Практический курс. М.: ФАИР-ПРЕСС, 1999. 720с.
2. Жуков О.И., Купчиков В.В. // Химико-фармацевтический журнал. 1998. Т.32., N 4. С. 53.
3. Клиническая токсикология детей и подростков. / Под ред. Марковой И.В. и др. СПб, «Интермедика», 1998. С. 11, 12.
4. Когановский А.М., Клименко Н.А., Левченко Т.М., Рода И.Г. Адсорбция органических веществ из воды. Л.: Химия, 1990. - 256 с.
5. Модифицированные кремнеземы в сорбции, катализе и хроматографии. / Под ред. Г.В. Лисичкина. - М.: Химия, 1986. - 248 с.
6. Нечаев Е.А., Смирнова Л.М. // Коллоидн. журн. 1977. Т. 39, N 1. С. 186-190.
7. Саломатин Е.М. // Автореф. дисс.. докт. фармац. наук. М., 1991.
8. Тихомирова Т.И., Хрящевский А.В., Фадеева В.И. и др. // Вестник Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 1999. Т.40, N6. С. 365-369.
9. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material. -2nd. ed. London: The Pharmaceutical Press. - 1986. - 1223 p.
10. McDowall R.D. // J. Chromatogr. 1989. V. 492. P.3 - 58.

Поступила 18.01.2001г.

Принята в печать 12.06.2002г.